

· 短篇论著 ·

中老年男性矽肺患者血清肿瘤标志物水平和影响因素分析

陈 晔, 吉卉霞, 高玉龙, 宋海燕[△]

南京市职业病防治院职业病科, 江苏南京 210042

摘要:目的 分析中老年男性矽肺患者血清肿瘤标志物水平及其影响因素。方法 纳入 2017 年 1 月至 2019 年 12 月该院中老年男性单纯矽肺患者 45 例(A 组), 矽肺伴肺心病患者 20 例(B 组), 该院同年龄范围常规体检健康男性 44 例作为对照(C 组)。比较 A、B、C 3 组人群血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、CA153、CA19-9 水平, 对矽肺患者血清 CA125、CA19-9 的影响因素进行分析。结果 B 组血清 CA125 水平高于 A 组, A 组高于 C 组, B 组和 A 组 CA19-9 水平较 C 组升高。矽肺患者中, CA125、CA19-9 水平和乳酸脱氢酶(LDH)均呈正相关($r=0.43, 0.47, P<0.05$), CA125 水平和接尘工龄呈正相关($r=0.36, P<0.05$)。年龄增加、肺心病史为 CA125 水平升高的危险因素($P<0.05$)。年龄增加、接尘工龄长、矽肺分期重、饮酒史是 CA19-9 水平升高的危险因素($P<0.05$)。结论 矽肺患者血清 CA125、CA19-9 水平升高, 血清 CA125、CA19-9 可以作为矽肺病情进展判断的 1 项参考指标, 临床分析血清肿瘤标志物水平应结合患者年龄、接尘工龄、肺心病史、饮酒史等危险因素进行综合判断。

关键词:矽肺; 肿瘤标志物; 危险因素**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.026**文章编号:**1673-4130(2021)19-2414-04**中图法分类号:**R446.1**文献标志码:**A

矽肺是由于长期吸入石英粉尘导致的一种持续性炎症疾病。1997 年国际癌症研究机构将二氧化硅粉尘由 2A 类致癌物(可能)列入 I 类致癌物(确定)。虽然我国现尚未将矽肺伴发的肿瘤纳入职业病范畴, 但众多临床工作者发现矽肺患者肿瘤发病率高于一般人群^[1]。职业性矽肺患者体检项目常包含血清肿瘤标志物。虽然肿瘤标志物水平升高可能对肿瘤诊断有一定帮助, 但是也可能为临床判断带来误导。因此, 本研究比较中老年男性矽肺患者和体检健康男性血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、CA153、CA19-9 水平, 对这些矽肺患者的血清肿瘤标志物水平和相关影响因素进行分析, 探讨可能的机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在本院门诊及住院的男性矽肺患者 65 例, 年龄 50~75 岁, 平均(65.91±5.39)岁; 接尘工龄 4~40 年, 平均(25.75±8.10)年。其中单纯矽肺患者 45 例(A 组), 年龄 52~74 岁, 平均(64.58±5.41)岁; 矽肺伴肺心病患者 20 例(B 组), 年龄 58~75 岁, 平均(66.40±4.06)岁, 另选取同时期本院门诊同年龄范围常规体检男性 44 例(C 组), 年龄 51~72 岁, 平均(63.97±

5.31)岁。3 组间年龄比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。排除标准: 既往有肿瘤、结核病史; 肿瘤标志物水平超过正常上限 2 倍; 既往 B 超和 CT 发现肿瘤可能; 感染、水电解质紊乱、病情恶化等急性应激状态。所有矽肺患者记录接尘工龄、矽肺分期、肺心病史、吸烟饮酒史、糖尿病史等。

1.2 方法 受试者空腹采血, 分离血清, 测定 CEA、CA125、CA153、CA19-9 水平。矽肺患者测定空腹血糖(FBG)、乳酸脱氢酶(LDH)、血红蛋白(Hb)水平。肿瘤标志物采用电化学发光法测定(罗氏 Cobas e601), 正常值范围: CEA 为 0.0~6.5 ng/mL, CA125 为 0~35 IU/mL, CA153 为 0~25 IU/mL, CA19-9 为 0~37 IU/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 若方差齐, 则采用 Bonferroni 法进行两两比较, 若方差不齐, 则采用 Tamhane's T2 法进行两两比较。采用 Pearson 或 Spearman 进行相关性分析。以 CA125、CA19-9 作为因变量, 年龄、接尘工龄、矽肺分期、肺心病史、吸烟史、饮酒史、糖尿病史作为自变量, 采用最优尺度回归进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

[△] 通信作者, E-mail: jsnjsonghaiyan@163.com。

2 结果

2.1 3 组肿瘤标志物水平比较 CEA 和 CA153 水平在 3 组间两两比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。B 组 CA125 水平高于 A 组和 C 组, A 组 CA125 水平高于 C 组 ($P < 0.05$)。B 组和 A 组 CA19-9 水平均高于 C 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA (ng/mL)	CA125 (IU/mL)	CA153 (IU/mL)	CA19-9 (IU/mL)
A 组	45	3.15 ± 1.55	13.42 ± 6.63 ^{ab}	11.23 ± 5.43	16.25 ± 7.15 ^a
B 组	20	3.66 ± 1.14	21.31 ± 7.66	12.43 ± 4.55	18.75 ± 8.89
C 组	44	3.08 ± 1.47	8.97 ± 4.04 ^a	10.75 ± 3.93	8.98 ± 4.17

注: 与 B 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 C 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 矽肺患者相关指标水平和 CA125、CA19-9 相关

性分析 矽肺患者 CA125、CA19-9 水平和 LDH 均呈正相关 ($r = 0.43, 0.47, P < 0.05$); 矽肺患者 CA125 水平和接尘工龄呈正相关 ($r = 0.36, P < 0.05$)。矽肺患者 Hb 和 FBG 水平与 CA125、CA19-9 均无相关性 ($P > 0.05$)。

2.3 矽肺患者 CA125、CA19-9 水平的影响因素 分析矽肺患者 CA125、CA19-9 水平和年龄、接尘工龄、矽肺分期、肺心病史、吸烟史、饮酒史、糖尿病史是否有关, 使用最优尺度回归分析发现, CA125、CA19-9 至少和以上一种因素相关 ($P < 0.05$), CA125 调整 R^2 为 0.53, $F = 11.22$; CA19-9 调整 R^2 为 0.24, $F = 3.49$ 。年龄、肺心病史为 CA125 水平升高的危险因素 ($P < 0.05$)。年龄、接尘工龄、矽肺分期、饮酒史是 CA19-9 水平升高的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 肿瘤标志物 CA125、CA19-9 水平的影响因素

影响因素	β		标准误		<i>F</i>		<i>P</i>	
	CA125	CA19-9	CA125	CA19-9	CA125	CA19-9	CA125	CA19-9
年龄	0.61	0.45	0.08	0.11	57.21	15.71	0.00	0.00
接尘工龄	0.12	0.31	0.11	0.13	1.28	5.36	0.26	0.02
矽肺分期	0.03	0.35	0.07	0.13	0.18	8.03	0.68	0.00
肺心病史	0.19	0.10	0.09	0.10	4.73	0.09	0.03	0.34
吸烟史	0.09	0.08	0.08	0.10	1.15	0.72	0.29	0.40
饮酒史	0.08	0.27	0.07	0.13	1.32	4.62	0.26	0.04
糖尿病史	0.15	0.09	0.09	0.10	2.64	0.86	0.11	0.36

3 讨论

肿瘤标志物 CEA、CA125、CA153、CA19-9 等被广泛应用于胃肠癌、卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌等的辅助诊断、疗效和复发的判断。在一些疾病(如自身免疫性疾病、糖尿病、良性肺部疾病)也可见其水平轻度升高, 并且具有一定临床意义^[2,5-6]。然而, 关于矽肺患者血清肿瘤标志物的报道并不多见。

CA125 常用于辅助诊断妇女卵巢癌及其他恶性肿瘤, 但特异性不高, 在一些良性疾病中也见其水平升高^[2,5-6]。CA125 存在于正常肺间皮细胞和正常支气管上皮细胞, 当炎症或肿瘤破坏这些细胞时, CA125 被释放入血清。而矽肺的病理过程是肺泡巨噬细胞吞噬石英粉尘微粒, 发生炎性反应, 随后启动纤维化进程。因此, 考虑可能是矽肺发生、发展过程中, 炎性反应和纤维化均刺激 CA125 水平升高。矽肺患者晚期会进展到肺动脉高压及右心衰竭。右心功能不全时, 机械性压力、炎性反应和充血等因素刺激间皮细胞开始合成 CA125。有研究表明, 心力衰竭

患者, CA125 与右心房和肺毛细血管压、去甲肾上腺素、心房钠尿肽相关, 而病情稳定或心脏移植术后, CA125 水平明显下降, 因此, CA125 被认为可作为某些心血管疾病严重程度和预后的标志物^[6-8]。本研究结果显示, 伴有肺心病的矽肺患者较单纯矽肺患者 CA125 水平更高, 回归分析也提示, 肺心病史是 CA125 水平升高的危险因素。

CA19-9 是一种细胞内黏附分子, 亦是一种肿瘤标志物。血清 CA19-9 水平在多种恶性肿瘤及一些良性疾病均有升高^[3,9]。本研究发现, 血清 CA125、CA19-9 水平和血清 LDH 水平均呈正相关。血清或血浆 LDH 常被作为组织或器官损伤的动态观察标志物。既往在动物实验和矽肺患者中观察到, 当暴露于石英粉尘环境后, 支气管肺泡灌洗液和血清 LDH 水平均明显上升^[10-11]。方申存等^[12]研究 160 例排除恶性肿瘤的矽肺患者发现, 其血清 CA125、CA19-9 水平和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平明显高于健康者, 且这 3 种肿瘤指标和肺功能参数呈负相关, 和

LDH 水平呈正相关,而患者经过大容量全肺灌洗术治疗后,LDH、NSE、CA19-9 水平明显下降,因此认为这些肿瘤标志物可以作为疾病严重程度判断的指标。本研究结果与之吻合,CA125 和 CA19-9 水平在矽肺患者中升高,CA125、CA19-9 水平和血清 LDH 水平均呈正相关。国外学者发现,在特发性肺纤维化患者,血清 CA19-9 水平和胸片的病变程度及呼吸困难程度相关^[13],进展期特发性肺纤维化患者血清 CA19-9 水平高于稳定期患者^[14]。而矽肺患者晚期均有不同程度肺纤维化,因此,笔者认为 CA125、CA19-9 可以作为判断矽肺病情进展程度的参考指标。

本研究结果提示,年龄、肺心病史为 CA125 水平升高的危险因素;年龄、接尘工龄、矽肺分期、饮酒史是 CA19-9 水平升高的危险因素($P < 0.05$)。随着年龄、接尘工龄增长,矽肺病理改变逐渐加重,矽肺分期增加,机体衰老,机体发生慢性炎症反应,肿瘤发病率增加,因此可以解释随年龄增长,肿瘤标志物水平升高。但可能因样本量原因,CA125 和 CA19-9 未出现一致结果。吸烟、饮酒可能是另一个影响的因素。香烟含有大量致癌物^[15],大量饮酒会增加患包括消化道肿瘤的各种肿瘤的风险。但本研究入组的矽肺患者吸烟饮酒史例数较少,可能和主观因素相关,因此统计学意义不大,参考价值有限。

本研究尚有一定局限性。首先,由于矽肺职业病的特殊性,矽肺患者多为男性^[16],所以本研究全部选取男性为研究对象,结论可能有性别偏差。另外,样本量不足,由于本院矽肺二期、三期患者较少,所以矽肺分期对肿瘤标志物影响的分析不够精确;而且因为样本量的原因及主观因素,吸烟、饮酒的患者数量较少,需要更大样本量的分析。

由于肿瘤标志物检测快速、价廉、低损伤性、高灵敏度,其检测已成为高风险的矽肺患者常规体检项目,但是糖类抗原特异性较低。对于血清肿瘤标志物水平升高的患者,并不意味着就出现了肿瘤,可能与矽肺相关,或提示其发生肿瘤风险增加。如果反复出现炎症不愈、持续痰中带血、便血、血尿、胸腔积液、贫血、消瘦明显等,建议进一步通过影像学检查来明确诊断。

综上所述,中老年矽肺患者较健康者血清 CA125、CA19-9 水平明显升高,血清 CA125、CA19-9 水平可以作为矽肺病情进展判断的 1 项参考指标,临床分析血清肿瘤标志物水平应结合其他因素进行综合判断。

参考文献

[1] POINEN-RUGHOOPUTH S, RUGHOOPUTH M S,

GUO Y, et al. Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies[J]. BMC Public Health, 2016, 16(1): 1137-1153.

[2] MIKACIC M, VASILJ I, VASILJ M, et al. Tumor marker CA 125 in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis: a study of adults in Mostar, B&H[J]. Psychiatr Danub, 2017, 29(Suppl 4): 841-844.

[3] CHENG Y C, LI Y H, HSU C Y, et al. Synergistic association of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 on the risk of abnormal glucose regulation[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 1933-1942.

[4] LI X, XU Y, ZHANG L. Serum CA153 as biomarker for cancer and noncancer diseases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162: 265-276.

[5] LI S, MA H, GAN L, et al. Cancer antigen-125 levels correlate with pleural effusions and COPD-related complications in people living at high altitude[J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(46): e12993.

[6] FALCAO F, DE OLIVEIRA F, DA SILVA M, et al. Carbohydrate antigen 125: a promising tool for risk stratification in heart diseases[J]. Biomark Med, 2018, 12(4): 367-381.

[7] NUNEZ J, BAYES-GENIS A, REVUELTA-LOPEZ E, et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BIostat-CHF study subanalysis[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(5): 386-397.

[8] SOLER M, MINANA G, SANTAS E, et al. CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation[J]. Int J Cardiol, 2020, 308: 54-59.

[9] LEE S P, SUNG I K, KIM J H, et al. Usefulness of carbohydrate antigen 19-9 test in healthy people and necessity of medical follow-up in individuals with elevated carbohydrate antigen 19-9 level[J]. Korean J Fam Med, 2019, 40(5): 314-322.

[10] DENIZ O, GUMUS S, ORS F, et al. Serum lactate dehydrogenase levels significantly correlate with radiological extent of disease and spirometric values in patients with silicosis due to denim sandblasting[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(3): 483-488.

[11] PORTER D W, HUBBS A F, MERCER R, et al. Progression of lung inflammation and damage in rats after cessation of silica inhalation[J]. Toxicol Sci, 2004, 79(2): 370-380.

[12] 方申存, 张海涛, 许斌, 等. 血清肿瘤标志物与矽肺疾病严重程度关系[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(7): 515-519.

[13] TOTANI Y, DEMURA Y, AMESHIMA S, et al. Serum CA19-9 levels reflect bronchoalveolar lavage fluid neutrophil levels in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respira-

tion, 2001, 68(4):438-442.

[14] MAHER T M, OBALLA E, SIMPSON J K, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(12):946-955.

[15] LAI H, LIU Y, ZHOU M, et al. Combined effect of silica dust exposure and cigarette smoking on total and cause-specific mortality in iron miners: a cohort study[J]. *Environ Health*, 2018, 17(1):46-55.

[16] MAZUREK J M, WOOD J M, SCHLEIFF P L, et al. Surveillance for silicosis deaths among persons aged 15-44 years: United States, 1999-2015[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017, 66(28):747-752.

(收稿日期:2020-12-12 修回日期:2021-05-17)

• 短篇论著 •

甲状腺癌患者抑郁症与肠道微生物相关性研究

周晓玲, 李晓琴

恩施土家族苗族自治州中心医院检验科, 湖北恩施 445000

摘要:目的 分析甲状腺癌患者抑郁症与肠道微生物的相关性。方法 将该院 2016 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 92 例甲状腺癌患者依照患者是否出现抑郁症分为抑郁症组 and 对照组;采集受试者粪便标本并行高通量测序,分析 OTUs 或细菌种属间差异,采用 Logistic 回归模型分析甲状腺癌患者抑郁症与肠道微生物的相关性。结果 抑郁症组测序 Good's coverages、Simpson 指数均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抑郁症组 OTUs 种类、Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数及 Evenness 指数明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);抑郁症组拟杆菌门、变形菌门和梭杆菌门丰度均明显高于对照组,厚壁菌门丰度明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);抑郁症组和对照组肠道菌群科丰度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);除颤杆菌属外,抑郁症组和对照组肠道菌群属丰度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);肠道微生物菌群的拟杆菌属、普拉梭菌属、普雷沃菌属、小杆菌属、瘤胃球菌属、副拟杆菌属丰度是影响甲状腺癌患者抑郁症的独立性保护因素($P < 0.05$),巨单胞菌属、另枝菌属、毛螺菌属、副萨特氏菌属、梭菌属、考拉杆菌属、布劳特氏菌属、埃希氏菌属及罗斯氏菌属丰度是影响甲状腺癌患者抑郁症的独立性危险因素($P < 0.05$)。结论 肠道微生物多样性是影响甲状腺癌患者抑郁症的独立性影响因素。

关键词: 甲状腺癌; 抑郁症; 肠道微生物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.027

文章编号: 1673-4130(2021)19-2417-04

中图法分类号: R736.1

文献标志码: A

甲状腺癌是近年来临床中较为常见的恶性肿瘤之一,其临床发病率约占全身恶性肿瘤的 1%,其包括滤泡状癌、乳头状癌、髓样癌和未分化癌等多种病理类型^[1]。有研究指出,甲状腺癌的恶性程度较低,其中除髓样癌外多数甲状腺癌多来源于滤泡上皮细胞,而乳头状癌的预后质量相对较高^[2]。有学者指出,甲状腺癌患者甲状腺功能多处于异常状态,其可能引起患者出现继发性抑郁,患者多表现为焦虑、易怒、情绪不稳定、注意力不集中等精神症状^[3]。探讨甲状腺癌患者抑郁症相关的发生机制具有十分重要的作用。既往研究认为,甲状腺癌患者抑郁症的发生与甲状腺功能异常、肿瘤相关代谢产物、心理神经免疫机制、细胞因子等多种机制相关^[4]。近年来,有研究显示,情绪相关行为与肠道菌群发生和发展关系密切,且抑郁

症的发生与肠道内菌群丰度和种类减少密切相关^[5]。目前关于肠道微生物与甲状腺癌抑郁症的关系仍鲜有报道,故本研究选择本院收治的甲状腺癌患者作为研究对象,分析甲状腺癌患者抑郁症与肠道微生物相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 92 例甲状腺癌患者作为研究对象,依照患者是否出现抑郁症分为抑郁症组(41 例)和对照组(51 例)。抑郁症组中男 29 例,女 12 例;平均年龄(43.85±8.17)岁;文化程度:初中及以下 7 例,中专或高中 15 例,大专及以上 19 例;家庭支持度:很好 26 例,一般 10 例,很差 5 例;职员 18 例,个体 16 例,农民 7 例;付费方式:自费 19 例,医保 22 例;主要照顾者: